Review

심근 저산소증 영상

인제대학교 의과대학 핵의학교실
배 상 균

Imaging Hypoxic Myocardium

Sang Kyun Bae, M.D.
Department of Nuclear Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Hypoxia (decreased tissue oxygen tension) is a component of many diseases such as tumors, cerebrovascular diseases and ischemic heart diseases. Although hypoxia can be secondary to a low inspired pO_2 or a variety of lung disorders, the most common cause is ischemia due to an oxygen demand greater than the local oxygen supply. In the heart tissue, hypoxia is often observed in persistent low-flow states, such as hibernating myocardium.

Direct "hot spot" imaging of myocardial tissue hypoxia is potentially of great clinical importance because it may provide a means of identifying dysfunctional chronically ischemic but viable hibernating myocardium. A series of radiopharmaceuticals that incorporate nitroimidazole moieties have been synthesized to detect decreased local tissue pO2. In contrast to agents that localize in proportion to perfusion, these agents concentrate in hypoxic tissue. However, the ideal agents are not developed yet and the progress is very slow. Furthermore, the research focus is on tumor hypoxia nowadays. This review introduces the myocardial hypoxia imaging with summarizing the development of radiopharmaceuticals.(Korean J Nucl Med 39(2):141-145, 2005)

Key Words: hypoxia, nitroimidazole, hibernating myocardium

저산소증

심근을 비롯하여 인체조직의 대사활동을 위해서 산소의 공급이 필요하다. 정상 조직에서 산소 요구량과 조직으로 운반되는 산소량은 매우 밀접하게 연관되어 있다. 조직의 필요보다 혈류가 많은 경우는 과잉관류 상태로 심근이 필요 없는 일을 하는 것이고, 부적절한 산소 공급은 세포내 대사를 제한하게 된다. 산소 공급이 줄어들면 생존능을 보전할 정도로 대사기능이 하향조절 된다. 아주 짧은 기간 동안 세포의 활동이 산소 공급을 초과하게 되면 산소 결핍이 생기는데 이것은 반드시 갚아져야 한다.[1] 이 결핍이 갚아지지 않으면 세포의 통합성에 이상이 오게 된다. 저산소증의 가장 흔한 원인은 산소의 공급량보다 산소 요구량이 크기 때문이다. 조직의 산소 분압 감소는 종양, 뇌졸중, 심장질환 등 여러 형태의 질환에서 나타난다.[2] 종양에서 종양세포의 부피가 증가함에 따라 더 많은 산소를 필요로 한다. 이 요구를 충족하기 위해 새로운 혈관의 성장을 촉진하는 여러 인자들을 생산한다. 하지만, 산소요구량의 증가가 공급을 초과하게 되고 종양의 일부분은 저산소증 상태가 된다. 이 상태에서 혈류의 측정만으로는 조직의 상태를 정확히 알기 어렵다. 조직의 산소 분압을 직접 측정하는 것이 유용할 것이다. 뇌졸중 환자에서 저산소증은 반음영부(penumbra)와 연관이 있으며 중재적 치료에 의해 기능이 회복될 수 있다. 심장에서 저산소증은 동면심근과 같이 오랜 기간 동안의 저혈류 상태에서 관찰된다. 심근의 정상적인 기능수행을 위해서는 적절한 산소공급이 필수적이다. 산소공급이 부족하게 되면 정상적인 심근의 기능을 수행하는데 필요한 산소요구량을 충족하지 못하게 되고 세포를 유지하는데 산소를 사용하게 된다. 즉, 산소공급이 줄면 심근은 수축기능을 즉각 중단한다. 이 상태에서는 정상적인 수축 기능을 하는데 필요한 산소의 약 15%만이 필요하다. 이러한 동면상태에서는 오랫동안의 허혈에도 심근이 생존하게 되고 산소공급이 재개되면 수축기능이 돌아온다. 산소공급이 이보다 더 감소하면 세포는 죽게 된다. 괴사된 조직과 생존가능성이 있는 심근을 구별하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. 현재는 심근관류스캔이 생존가능 심근을 영상하는 주된 도구이며, 양전자방출단층촬영술을 이용

• **Received**: 2005. 3. 18. • **Accepted**: 2005. 4. 8.
• Address for reprints: Sang Kyun Bae, M.D., Department of Nuclear Medicine, Inje University College of Medicine, #633-165 Gaegum-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: 82-51-890-6318, Fax: 82-51-895-2353
E-mail: sbae@inje.ac.kr

한 심근의 당대사 측정이 금과옥조 검사로 여겨지고 있다. 하지만 심근관류스캔만으로 이를 판단하기는 어려운 경우가 많고 양전자방출단층촬영술은 임상에서 쉽게 이용하기 어렵다. 비침습적으로 조직의 산소 농도를 측정할 수 있으면 심근의 상태를 직접적으로 알 수 있는 방법이 될 것이다. 이상과 같이 종양, 뇌졸중, 심장질환 등의 질환에서 조직의 산소 농도를 측정하는 것은 매우 중요하지만, 생체 내에서 실제로 측정하기는 매우 어려워 실제 임상에서의 역할은 아직 제한적이다.

이 종설에서는 방사성의약품을 이용한 저산소증 영상에 대해 현재까지의 연구결과를 심근의 저산소증에 초점을 맞추어 요약하려 한다.

저산소증 영상

저산소증 영상의 기본 개념은 1950년대에 처음 시작되었다. 1955년 Nakamura[3]는 혐기성 감염에 작용하는 5-nitroimidazole (azomycin)을 발견하였다. 이 약제는 세포내 산소 농도가 매우 낮은 곳에서만 효과가 있었다. 세포내에 자유 라디칼을 형성함으로써 작용을 나타낸다. 세포내 산소가 충분하면 자유 라디칼이 다시 산화된다. 이후 비슷한 성질을 가진 여러 약제가 개발되어 이들 항생물질은 진균 감염의 치료에 중요하게 쓰이고 있다. 이 약제들은 항생제로서의 역할뿐 아니라 종양에 대한 방사선의 효과를 높이기 위해 사용되고 있다. 대개 저산소증이 있는 종양부위는 방사선에 덜 예민하다. 저산소증 종양 조직에 nitroimidazole을 투여하면 방사선에 의한 세포사멸 효과를 높일 수 있다.

이들 약제가 산소 농도가 낮은 곳에 모이는 성질을 이용하여 저산소증을 영상하려는 개념은 1981년 Chapman 등[4]에 의해 처음 제시되었다. 이후 저산소증을 영상하는 여러 방사성의약품이 개발되고 있는데, 대부분은 nitroimidazole 성분을 포함하고 있다.

정상 심근세포의 세포내 산소분압은 12-20 mmHg이다. 산소분압이 10 mmHg 이하가 되면 수축기능이 감소하고 5 mmHg 이하에서는 완전히 멈춘다. 세포내 산소가 감소하면 심근 기능이 즉각 감소하며 장기간의 저산소증은 세포손상을 일으킨다. 기능 이상의 원인이 저산소증이라는 것을 증명하는 저산소증 영상은 임상적으로 유용하다. 현재는 관류 영상이 이 목적으로 사용되고 있다. 하지만, 심근조직의 기능이 감소되면 산소요구량은 낮고 관류량은 대사요구량에 맞추어지므로 관류 영상만으로 그 원인을 알 수 없다. 저산소증 영상의 장점은 세포의 대사기능과 세포내 산소 상태에 대한 정보를 제공한다는 것이다.

심근의 저산소증을 영상으로 얻는 것은 심근허혈을 평가하는 새로운 방법이 될 수 있으며, 혈관신생(angiogenesis)을 평가하는 비침습적 방법이다. 혈관신생은 기존의 혈관으로부터 새로운 모세혈관이 형성되는 것이다. 결핍된 혈관공급에 의한 저산소증은 혈관신생을 자극할 수 있다. 저산소증을 영상하면 동면심근의 병태생리, 심근증의 발생, 자연적인 측부순환의 발생, 혈관신생 치료에 대한 반응 등에 대해 새롭게 이해할 수 있을 것이다.[5] 방사성의약품을 이용한 조직의 산소분압 측정은 혈류와 산소 소비 사이의 균형을 보는 가장 좋은 방법이며, 관동맥 협착의 생리적 중요성을 측정하는데 가장 예민하고도 특이적인 방법이 될 것이다.

방사성의약품

조직의 산소 분압을 측정하기 위해 nitroimidazole 성분을 포함하는 여러 방사성의약품이 개발되었다. Nitroimidazole은 저산소증 세포에 대한 선택적인 방사선 민감제로서 개발되어 종양 치료에서 방사선치료의 보조제로 사용되었다.[6] 1981년에 nitroimidazole 성분을 포함하는 여러 방사성의약품이 조직의 저산소증을 직접 영상할 수 있을 것으로 제시되었다.[4] 이후로 많은 방사성의약품이 개발되고 연구 중에 있다.

방사성의약품을 이용한 조직의 산소 분압 측정은 심근 저산소증의 열소영상(hot spot imaging)을 제공한다. Nitroimidazole을 이용한 조직의 산소분압 측정은 혈류량과 산소 소비 사이의 균형에 대한 평가를 할 수 있으며, 관동맥 협착의 생리적인 의의에 대한 매우 예민하고도 특이적인 예측자가 될 것이다.

현재까지 연구되고 있는 저산소증 영상제재는 다음과 같다(Fig. 1).

1) Misonidazole (MISO) 유도체
2) 테크네슘 표지 nitroimidazole 유도체
3) 테크테슘 표지 non-nitroimidazole 유도체
4) Dithiosemicarbazones

1. Misonidazole 유도체

Misonidazole 유도체는 항암 치료에서 방사선 민감제로 개발되었다. 브롬화 혹은 요오드화 유도체가 합성되었으나, 실제 사용되지는 않고 있다.[7,8] Fluorinated MISO (FMISO)의 합성과 실험쥐에서의 생체분포에 대한 연구는 Washington 대학의 연구자들에 의해 처음 시도되었다.[9] F-18 FMISO를 이용한 PET영상은 저산소증 부위를 보여주지만 병소 대 배후방사능의 비가 낮고 주사후 영상까지 90분 이상 기다려야 함으로 영상의 질이 좋지 않았다. F-18

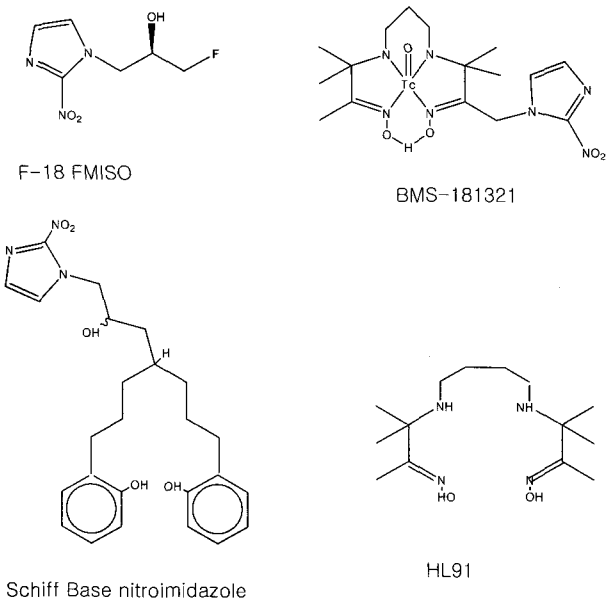

Fig. 1. Chemical structure of FMISO, BMS-181321, Schiff Base nitroimidazole and HL-91.

fluoromisonidazole은 심장질환과 종양에서 연구되고 있다.[10-12] F-18 misonidazole은 심근의 저산소증을 찾는데 유용하다는 많은 실험 자료가 있다. 저산소증 상태의 분리된 심근세포와 허혈 상태의 개의 심장에서 fluoromisonidazole의 섭취가 증가하였다.[13-16] Shelton 등의 연구에서 심근의 저산소증 상태에서 F-18 misonidazole의 섭취가 200% 증가함을 보였다.[14] 아울러 혈류 감소와는 독립적으로 저산소증 상태에서 misonidazole이 섭취되고 정체되었다. Martin 등도 F-18 fluoromisonidazole이 저산소증의 정도와 비례하여 심근에 정체됨을 보였다.[13] 하지만, 아직 PET의 보급이 제한적이고 fluoromisonidazole이 혈중에서 늦게 제거되어 임상적으로 널리 이용되지 못하고 있다.

종양에서 저산소증을 영상하는 것에 비해 관동맥질환 환자에서의 임상시험은 아직 제한적이다.[17] 이는 아마도 병소에는 방사성의약품의 농도가 낮고 정상 산소분압을 가진 배후조직에서 방사성의약품의 청소율이 낮아 약 90분에 병소대 배후방사능의 비가 2:1 이하이기 때문이다. 방사성의약품의 혈액 청소율이 저산소증 영상제재로서의 유용성을 결정하는 중요한 인자이다. 청소율이 너무 빠르면 허혈부위에 방사성의약품이 많이 모이지 못하게 된다. 청소율이 느리면 허혈부위에 많이 모이게 되지만 병소부위와 정상부위 사이에 대조가 낮다.

2. Technetium 표지 nitroimidazole 유도체

Nitroimidazole이 포함된 물질은 초기에 F-18이나 I-123으로 표지되었으며, 최근에 Tc-99m으로 표지되고 있다. Tc-99m으로 표지되는 nitroimidazole 유도체에는 3가지 종류로 나눌 수 있다.[18]

(1) Tc-99m labeled boronic acid dioxime (BATO) incorporating nitroimidazole

(2) Tc-99m propylene amine oxime (PnAO) and amido PnAO nitroimidazole

(3) Schiff-base nitroimidazole

초기에 개발된 BATO (boronic acid adduct of Tc dioximes) 계열의 물질은 체외에서는 nitroimidazole reductase 효소에 의해 환원되지만 체내에서는 세포막을 통과하지 못해 영상 제재로 사용할 수 없었다.[19]

테크네슘 표지 제재 중에서는 PnAO 유도체가 가장 널리 연구되고 있다. 가장 많이 연구된 nitroimidazole 유도체는 PnAO-1-(2-nitroimidazole) (BMS-181321)이다.[20-22] 세포막을 잘 통과하는 Tc-99m BMS-181321은 체내 역학이 저산소증 영상에 적절하다.[23] 체외 저산소증 심근세포와 실험동물의 허혈 심근에 집적되며 저산소증 종양, 뇌혈관질환 환자에서도 사용되었다.[24]

여러 종류의 BMS-181321 유도체가 연구되고 있다. 그 중에서 BMS-194796은 더 안정하며 혈액에서 완전히 청소되고 장으로 더 빨리 배설된다. 또한 동물실험 결과 병소대 배후방사능 비가 더 높았다.[25]

3. Non-nitroimidazole chelates; butylenes amine oxine (BrAO) ligands without an attached nitroimidazole

BMS-181321에서 2-nitroimidazole 성분을 제거하여 만든 것이 Tc-99m HL91이다. 이 물질의 섭취기전은 아직 명확하지 않다. Okada 등[26]은 개흉 개 모델을 이용하여 주사후 60분내에 저산소증 병소에 열소를 보였다. 이 열소는 4시간에 걸쳐 병소 대 배후방사능 비가 3으로 향상되었다. 또 다른 변형은 nitroimidazole 성분을 chelate ring의 6번 위치로 이동시키고 5번 위치의 CH_2군에 산소 원자로 대치시킨 것이 BRU-29-21이다.[27]

4. Dithiosemicarbazones

방사성구리를 용출하는 발생기 장치와 함께 Cu(II)-pyruvaldehyde-bis (N4-methyl-thiosemicarbazone) (Cu-PTSM)이 저산소증 영상을 위해 연구되고 있다. Cu-PTSM은 미토콘드리아의 전자운반 시스템에 의해 쉽게 환원되고, 환원된 물질은 세포내에 정체된다. Fujibayashi 등[28]은 methyl 기를 첨가해 Cu(II)-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone)

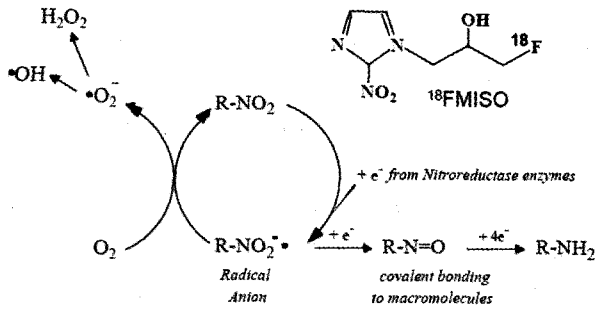

Fig. 2. Mechanism of action of nitroimidazoles in the presence and absence of oxygen.

(Cu-ATSM)을 개발하였다. 동물실험에서 Cu-ATSM 섭취는 탈륨섭취와 반비례 관계를 보였다.[28]

Nitroimidazole의 심근내 저류 기전

저산소증 영상에 사용되는 화합물의 섭취 기전에 대한 자료는 대부분 misonidazole을 이용한 것이다.[16] Nitroimidazole은 세포막을 통해 수동적으로 확산해 들어간다. 심근세포의 세포질내에서 nitroimidazole 성분을 가진 분자는 xanthine oxidase 등의 효소에 의해 환원되어 R-NO_2 음이온 라디칼이 형성된다. 이 과정은 산소 분압과 관계없이 일어난다. 정상적으로 산소가 공급되는 상태에서는 라디칼이 산소와 작용하여 과산소와 전하를 띄지 않은 misonidazole이 생긴다. 전하를 띄지 않은 misonidazole은 세포밖으로 빠져나온다. 반면에, 저산소증 환경에서는 misonidazole 라디칼 음이온이 더욱 환원되어 nitroso compound와 hydroxylamine이 된다. 이 환원된 물질은 세포막 투과성이 낮아 세포내에 정체된다. 이들은 세포내 거대분자와 결합하여 세포내에 고정되어 남아있게 된다(Fig. 2). 따라서 허혈 조직에서는 이 물질이 축적되고 정상 조직에서는 확산에 의해 빠져나가므로 허혈부위를 영상할 수 있다. 또한 이 물질이 국소화되는 것은 최소한의 혈류와 효소 작용이 있어야 하므로 심근생존능에 대한 정보도 제공한다. 허혈조직에서 nitroimidazole의 농도는 질병의 상태에 특이적인 것은 아니며 조직의 산소 상태에 특이적인 것이다. 따라서 이 물질은 심근허혈, 심근경색뿐 아니라, 뇌 허혈이나 뇌경색, 종양, 말단혈관질환의 상태를 판단하는데 이용될 수 있을 것이다.

저산소증이 있는 조직에서 nitroimidazole의 섭취는 다음과 같은 요소에 의해 결정된다. ① 허혈의 정도와 지속기간 ② 조직으로의 운반 ③ 방사성의약품과 대사산물의 투과성. 세포막을 통과하는 것은 전하, 분자량, 지용성에 의해 결정되는데, 중성이며 분자량이 작고 중등도의 지용성을 가진 물질이 가장 좋다. ④ 혈액에서의 청소율과 생체분포 ⑤ 환원전위(reduction potential) 등이다.

이상적인 방사성의약품의 조건

저산소증을 영상하기 위한 이상적인 방사성의약품은 병소 대 배후방사능의 비가 3:1 이상이고, 병소에 빨리 국소화되며, 빠른 시간에 양질의 영상을 제공할 정도로 충분한 광자를 배출해야 한다.[18] 허혈 조직은 대개 관류가 감소되어 있어 방사성의약품이 잘 도달할 수 없다. 운반을 적절하게 하기 위해 혈액에서의 청소율은 심근관류용 방사성의약품에 비해 길어야 한다. 혈액으로부터 청소율이 빠르면 혈류가 감소된 병소로 전달이 문제가 되고, 혈액으로부터 청소율이 너무 느리면 혈액풀 등 배후 방사능이 높아져 병소 대 배후방사능 비가 나빠진다. 따라서 이상적인 방사성의약품은 혈액 청소율의 반감기가 15분 정도이어서 영상을 1시간내에 얻을 수 있으면서, 혈류가 저하된 곳으로 이동은 원활한 물질이어야 한다.

임상적 응용분야

이상적인 조건을 갖춘 방사성의약품이 개발된다면 다음과 같은 영역에서 이용될 것이다.[5]

1) 허혈의 진단. 심근경색증 이후에 지속되는 허혈의 진단이나 다혈관 질환을 가진 환자에서 만성허혈의 진단에 사용될 수 있을 것이다. 즉, 심근 수축능이 매우 저하된 환자에서 동면심근의 확인을 통해 재관류 치료가 필요한 환자를 구분할 수 있을 것이다.

2) 심근증의 발생에 있어서 허혈의 역할에 대한 연구. 허혈에 의해 발생하는 일부 심근증을영상할 수 있고 임상적 양상이 발현되기 전단계에서 확인할 수 있을 것이다.

3) 혈관신생의 평가. 허혈에 의한 저산소증은 혈관신생을 자극하는 물질의 분비를 유도한다. 통상적인 방법에 의한 재관혈치료를 받기 어려운 환자에서 혈관신생을 촉진하는 펩티드를 투여하는 치료를 시도할 수 있다. 저산소증 영상은 이러한 혈관신생을 자극하는 치료에 대한 평가를 제공할 것이다.

맺는 말

심근허혈을 진단하는 비침습적 방법은 심근혈류의 변화나 심근대사의 변화를 측정하는 것이다. 심근관류 스캔은 혈류의 변화를 측정하는 방법이지만 실제 심근허혈의 정도와

반드시 일치하지는 않는다. 심근대사의 분석은 국소 허혈을 더 직접적으로 평가할 수 있으나 적절한 방사성의약품이 있어야 한다. 심근 관류 영상이 관동맥질환을 진단하는데 유용하지만, 심근허혈부위를 직접 열소로 영상하려는 노력이 계속되고 있다. 저산소증 영상은 조직의 산소화 정도를 평가해서 만성허혈로 인해 기능의 장애가 있지만 생존능이 있는 소위 동면심근을 찾을 수 있고 신생혈관생성의 평가에 중요한 역할을 할 것이다.

저산소증 영상을 위한 방사성의약품의 개발이 시작된 지 20여년이 경과하고 있지만 이상적인 조건을 갖춘 제재는 아직 발견되지 않았고 진보도 매우 느리다. 또한 최근에는 종양의 저산소증 영상에 연구의 초점이 맞추어지고 심장 질환에서의 연구는 매우 드문 형편이다. 따라서 이들 방사성의약품이 어떤 임상상황에서 사용될 지를 정확히 예측하기 어렵다. 하지만, 종양의 저산소증 영상에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있으므로 이상적인 조건을 갖춘 새로운 방사성의약품이 개발될 것이며 이들 방사성의약품이 심근 저산소증 영상에서도 유용하게 사용될 것으로 기대한다.

References

1. Berne R, Levy M. Skeletal physiology. In: Berne R, Levy M, eds. Physiology. St. Louis: Mosby Yearbook, 1993:292-308.
2. Nunn A, Linder K, Strauss HW. Nitroimidazoles and imaging hypoxia. ***Eur J Nucl Med*** 1995;22:265-80.
3. Webster L. Drugs used in chemotherapy of protozoal infections. In: Gilman A, Rail T, Nies A, Taylor P, eds. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990:1002-4.
4. Chapman JD, Franko AJ, Sharplin J. A marker for hypoxic cells in tumours with potential clinical applicability. ***Br J Cancer*** 1981;43:546-50.
5. Sinusas AJ. The potential for myocardial imaging with hypoxia markers. ***Semin Nucl Med*** 1999;29:330-8.
6. Franko AJ. Misonidazole and other hypoxia markers: Metabolism and applications. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys*** 1986;12:1195-202.
7. Grunbaum Z, Freauff SJ, Krohn KA, Wilbur DS, Magee S, Rasey JS. Synthesis and characterization of congeners of misonidazole for imaging hypoxia. ***J Nucl Med*** 1987;28:68-75.
8. Jette DC, Wiebe LI, Chapman JD. Synthesis and in vivo studies of the radiosensitizer 4-[^{82}br]bromomisonidazole. ***Int J Nucl Med Biol*** 1983;10:205-10.
9. Jerabek PA, Patrick TB, Kilbourn MR, Dischino DD, Welch MJ. Synthesis and biodistribution of ^{18}F-labeled fluoronitroimidazoles: Potential in vivo markers of hypoxic tissue. ***Int J Rad Appl Instrum [A]*** 1986;37:599-605.
10. Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. ***J Nucl Med*** 1989;30:343-50.
11. Rasey JS, Grunbaum Z, Magee S, Nelson NJ, Olive PL, Durand RE, et al. Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells. ***Radiat Res*** 1987;111:292-304.
12. Rasey JS, Koh WJ, Grierson JR, Grunbaum Z, Krohn KA. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys*** 1989;17:985-91.
13. Martin GV, Cerqueira MD, Caldwell JH, Rasey JS, Embree L, Krohn KA. Fluoromisonidazole. A metabolic marker of myocyte hypoxia. ***Circ Res*** 1990;67:240-4.
14. Shelton ME, Dence CS, Hwang DR, Welch MJ, Bergmann SR. Myocardial kinetics of fluorine-18 misonidazole: A marker of hypoxic myocardium. ***J Nucl Med*** 1989;30:351-8.
15. Martin GV, Caldwell JH, Rasey JS, Grunbaum Z, Cerqueira M, Krohn KA. Enhanced binding of the hypoxic cell marker [^{3}H]fluoromisonidazole in ischemic myocardium. ***J Nucl Med*** 1989;30:194-201.
16. Shelton ME, Dence CS, Hwang DR, Herrero P, Welch MJ, Bergmann SR. In vivo delineation of myocardial hypoxia during coronary occlusion using fluorine-18 fluoromisonidazole and positron emission tomography: A potential approach for identification of jeopardized myocardium. ***J Am Coll Cardiol*** 1990;16:477-85.
17. Caldwell JH, Revenaugh JR, Martin GV, Johnson PM, Rasey JS, Krohn KA. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and tritiated fluoromisonidazole uptake during low-flow ischemia. ***J Nucl Med*** 1995;36:1633-8.
18. Strauss HW, Nunn A, Linder K. Nitroimidazoles for imaging hypoxic myocardium. ***J Nucl Cardiol*** 1995;2:437-45.
19. Linder KE, Chan YW, Cyr JE, Nowotnik DP, Eckelman WC, Nunn AD. Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of nitroimidazole--BATO complexes: New technetium compounds designed for imaging hypoxic tissue. ***Bioconjug Chem*** 1993;4:326-33.
20. Ng CK, Sinusas AJ, Zaret BL, Soufer R. Kinetic analysis of technetium-99m-labeled nitroimidazole (BMS-181321) as a tracer of myocardial hypoxia. ***Circulation*** 1995;92:1261-8.
21. Stone CK, Mulnix T, Nickles RJ, Renstrom B, Nellis SH, Liedtke AJ, et al. Myocardial kinetics of a putative hypoxic tissue marker, ^{99m}Tc-labeled nitroimidazole (BMS-181321), after regional ischemia and reperfusion. ***Circulation*** 1995;92:1246-53.
22. Shi CQ, Sinusas AJ, Dione DP, Singer MJ, Young LH, Heller EN, et al. Technetium-99m-nitroimidazole (BMS181321): A positive imaging agent for detecting myocardial ischemia. ***J Nucl Med*** 1995;36:1078-86.
23. Linder KE, Chan YW, Cyr JE, Malley MF, Nowotnik DP, Nunn AD. TcO(PnA.O-1-(2-nitroimidazole)) [BMS-181321], a new technetium-containing nitroimidazole complex for imaging hypoxia: Synthesis, characterization, and xanthine oxidase-catalyzed reduction. ***J Med Chem*** 1994;37:9-17.
24. Ballinger JR, Kee JW, Rauth AM. In vitro and in vivo evaluation of a technetium-99m-labeled 2-nitroimidazole (BMS181321) as a marker of tumor hypoxia. ***J Nucl Med*** 1996;37:1023-31.
25. Johnson LL, Schofield L, Mastrofrancesco P, Donahay T, Nott L. Technetium-99m-nitroimadazole uptake in a swine model of demand ischemia. ***J Nucl Med*** 1998;39:1468-75.
26. Okada RD, Johnson G, 3rd, Nguyen KN, Liu Z, Edwards B, Archer CM, et al. ^{99m}Tc-HL91: "hot spot" detection of ischemic myocardium in vivo by gamma camera imaging. ***Circulation*** 1998;97:2557-66.
27. Johnson LL, Schofield L, Donahay T, Mastrofrancesco P. Myocardial uptake of a ^{99m}Tc-nitroheterocycle in a swine model of occlusion and reperfusion. ***J Nucl Med*** 2000;41:1237-43.
28. Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y, Ohtani H, Konishi J, Yokoyama A. Copper-62-ATSM: A new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. ***J Nucl Med*** 1997;38:1155-60.